



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

## **Trabalho Final de Mestrado**

### **A hidroxiureia na prevenção do síndrome torácico agudo em doentes com anemia de células falciformes**

**João Guilherme Gonçalves Rodrigues Alves**  
Aluno do Mestrado Integrado em Medicina

**Orientador: Dra. Maria João Sousa Costa**  
Assistente Graduada de Hematologia Clínica no CHLN-HSM

Clínica Universitária de Hematologia

**Lisboa**

**Resumo**

O síndrome torácico agudo (STA) é uma complicação comum e frequentemente mortal da anemia de células falciformes (ACF). É uma causa de morte frequente e um importante preditor de mortalidade nestes doentes. Apesar da sua importância clínica, as opções terapêuticas estão insuficientemente estudadas e limitam-se aos cuidados de suporte. A hidroxiureia (HU), um agente que aumenta a hemoglobina fetal, reduz a incidência de episódios de STA, bem como a mortalidade em doentes com ACF. Apesar de ter um importante papel na prevenção deste síndrome, continua a ser pouco utilizada. Esta revisão focar-se-á no tratamento e prevenção deste síndrome, salientando o papel da HU, bem como as preocupações relacionadas com o seu uso. Pretendemos também discutir o futuro desta arma terapêutica no contexto global da anemia.

**Palavras-chave:** anemia de células falciformes, síndrome torácico agudo, hidroxiureia

**Abstract**

The Acute chest syndrome (ACS) is a common and frequently lethal complication of sickle cell disease (SCD). It is the most common cause of death and also an important predictor of mortality in these patients. In spite of its clinical importance, management options are understudied and confined to supportive care. Hydroxyurea (HU), an haemoglobin fetal, increasing agent, reduces the incidence of ACS episodes, as well as the mortality in SCD. Although having an important role in the prevention of this syndrome, it remains underused. This review will focus on the management and prevention of ACS, highlighting the role of HU, as well as the concerns regarding its clinical use. We also aim to discuss the future of this therapeutic weapon in the global context of SCD.

**Key words:** sickle cell disease, acute chest syndrome, hydroxyurea

## Introdução

A anemia de células falciformes (ACF) é uma doença genética hereditária autosómica recessiva causada por uma mutação no gene da  $\beta$ -globina que resulta na alteração do sexto aminoácido de glutamato para valina, dando origem à hemoglobina S ( $\alpha_2\beta_2^{6\text{ Glu}\rightarrow\text{Val}}$ ). Esta hemoglobina polimeriza reversivelmente quando desoxigenada provocando a formação de células falciformes, eritrócitos com reduzida deformabilidade que desencadeiam episódios de vaso-oclusão microvascular e de hemólise, responsáveis pela maioria das complicações da doença<sup>1</sup>.

A ACF tem um espectro variado de genótipos com diferente distribuição geográfica e com relevância clínica. Os principais são: HbSS, homozigotia para a hemoglobina S; HbS $\beta^0$  talassémia, heterozigotia composta de hemoglobina S e  $\beta$ -talassémia, sem produção de hemoglobina A e fenotipicamente semelhante à homozigotia; HbS $\beta^+$ , heterozigotia semelhante à anterior, com quantidades substanciais de hemoglobina A intra-eritrocitária, apresentando um fenótipo de menor gravidade; HbSC, heterozigotia composta para hemoglobina S e hemoglobina C, com fenótipo de gravidade intermédia<sup>2</sup>.

De acordo com o estudo Cooperative Study of Sickle Cell Disease, o síndrome torácico agudo (STA) é a segunda complicação mais frequente da ACF e o problema mais comum no momento da morte destes doentes<sup>8</sup>. Existe uma forte associação entre estes episódios e a gravidade da doença<sup>7</sup>. Focaremos nas páginas seguintes este síndrome, com especial atenção à sua terapêutica e prevenção.

## PARTE I – SÍNDROME TORÁCICO AGUDO: COMPLICAÇÃO TERMINAL DA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

O STA, assim denominado em 1979 por Carache e colegas<sup>3</sup>, e descrito pela primeira vez em 1971 por Barrett-Conor e colegas<sup>4</sup>, refere-se a patologia pulmonar aguda num doente com ACF. Constitui a principal causa de mortalidade destes doentes em países desenvolvidos, causando aproximadamente 25% das mortes<sup>5,6</sup>. Trata-se de uma entidade complexa que não indica um diagnóstico definitivo, refletindo antes a dificuldade em estabelecer uma etiologia concreta na maioria dos episódios<sup>7</sup>. Este síndrome define-se pela presença de infiltrado pulmonar associado a febre, dor torácica ou sintomas respiratórios como taquipneia, tosse e dispneia, assemelhando-se assim a uma pneumonia bac-

teriana<sup>1,2</sup>. Cerca de metade dos doentes com ACF desenvolve este síndrome pelo menos uma vez no curso da sua doença, frequentemente complicando hospitalizações por crise vaso-oclusiva.

### **Incidência e fatores de risco**

A incidência de STA está fortemente ligada à idade dos doentes, ocorrendo a maioria dos episódios em idades dos 2 aos 5 anos. As crianças são assim particularmente afetadas, o que pode ser explicado em parte por uma sobrevivência preferencial dos doentes com menor incidência de STA. Por outro lado, a maior susceptibilidade a infeções virais por parte das crianças pode favorecer estas crises, tornando-se assim menos frequentes com o desenvolvimento da imunidade a infeções virais<sup>8</sup>.

O risco para o primeiro episódio de STA, assim como para a primeira crise vaso-oclusiva, inicia-se no primeiro ano de vida e aumenta de forma regular a partir dessa idade. Por volta dos 6 anos de idade, metade dos doentes já teve um episódio de STA. A recorrência dos episódios é variável sendo que, em cerca de um quarto dos doentes HbSS, ocorre nos 6 a 9 meses seguintes<sup>9</sup>.

Os fatores que mais influenciam o risco de desenvolver STA são a idade, o nível de Hemoglobina F, o grau de anemia e a contagem de leucócitos. A incidência de STA varia inversamente aos valores de HbF em doentes HbSS, sendo que um aumento de HbF de 5 para 15% corresponde a uma diminuição da incidência de STA para metade. Esta observação está na base das terapêuticas que aumentam o nível de hemoglobina fetal, de que falaremos na segunda parte do presente trabalho. De igual forma, a presença de anemia grave está relacionada com uma menor incidência de STA, enquanto que um elevado nível de leucócitos se relaciona com um aumento da sua incidência<sup>8</sup>.

A asma atópica está associada a episódios recorrentes de STA<sup>10</sup>. Recentemente, DeBaun e colegas estudaram a associação entre os sintomas de asma e o posterior desenvolvimento de STA<sup>11</sup>. Mostraram que a presença de história de sibilância associada a crises de dificuldade respiratória e a presença de dois ou mais testes cutâneos positivos se relacionaram com episódios futuros de STA. Os mesmos autores postularam que estímulos inflamatórios externos desencadeiam uma resposta inflamatória exagerada em doentes com ACF, provocando uma predisposição para STA.

## Patofisiologia

### OCCLUSÃO VASCULAR PULMONAR

Já nos anos 80, com os trabalhos de Kleinman (1984) e Mallouh (1988), percebeu-se que o papel das transfusões no tratamento do STA apontava para uma etiologia relacionada com a oclusão vascular pulmonar. Também a comparação dos trabalhos de Platt (1994) e Castro (1994) sobre os fatores de risco, respetivamente, para a crise vaso-oclusiva e para STA apontavam para uma etiologia comum centrada na oclusão vascular. De facto, esta parece ser a causa primária ou a via final dos mecanismos causadores deste síndrome<sup>12</sup>.

*POLIMERIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA* A polimerização é responsável pela transformação do eritrócito numa célula sem elasticidade que causa obstrução e lesão dos vasos a jusante do local onde ocorre. Para que a polimerização ocorra, a hemoglobina tem de estar no estado desoxigenado. Os eritrócitos que chegam aos pulmões sofrem desoxigenação adicional da Hemoglobina S, o que leva a falciformação e consequente vasooclusão<sup>12</sup>.

*LESÃO DE REPERFUSÃO* A natureza oclusiva da doença, aliada à reversibilidade do fenómeno de falciformação dos eritrócitos, leva a que existam ciclos repetidos de isquemia e reperfusão<sup>13</sup>. A reperfusão dos tecidos após oclusão leva a criação de radicais livres, provocando uma resposta inflamatória e expõe o tecido a mediadores como o PAF, leucotrienos e outras citocinas.

*INFLAMAÇÃO* A ACF tem um forte carácter inflamatório, evidenciado desde logo pela elevação da contagem de leucócitos, diminuição do seu tempo de semivida e ativação anormal de granulócitos e monócitos. Observam-se também fenómenos que favorecem a adesão, a coagulação e o stress-oxidativo. A inflamação é simultaneamente causa e consequência das complicações da doença, existindo um ciclo vicioso em que a vaso-oclusão causa lesão e isquémia, que resulta em inflamação<sup>13</sup>.

*LEUCOTRIENOS* Os leucotrienos são mediadores inflamatórios potentes, tendo o efeito vasoconstritor na circulação pulmonar. São também responsáveis, via LTB<sub>4</sub>, pela quimiotaxia de leucócitos e pela adesão ao endotélio das vénulas pós-capilares. Provocam também extravasamento macromolecular. Estes dois fenómenos são característicos de insuficiência da microcirculação após isquémia-reperfusão. Opene e colegas sugerem que os eritrócitos HbSS podem estimular a libertação de moléculas inflamatórias, bem como induzir a expressão de proteínas inflamatórias. Estas propriedades podem causar

lesão do endotélio vascular pulmonar, levando aos processos vaso-oclusivos que culminam no STA<sup>14</sup>.

*HIPÓXIA ALVEOLAR* Estudos em animais mostram que a hipóxia alveolar e vasoconstrição pulmonar promovem a retenção de células falciformes na circulação pulmonar<sup>15</sup>.

*ÓXIDO NÍTRICO* O NO tem um importante efeito vasodilatador que contrabalança o efeito vasoconstritor da endotelina-1 (ET-1), cujos níveis se elevam em situações de hipoxia. No STA, parece existir uma depleção de NO, levando a um desequilíbrio entre a vasoconstrição e vasodilatação, capaz de levar a um aumento do sequestro de células falciformes<sup>16</sup>.

Desta forma, um desequilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação, o aumento da expressão de moléculas de adesão e a secreção aumentada de citocinas inflamatórias levam a uma lentificação da circulação e sequestração das células falciformes na microvasculatura pulmonar, com consequente isquémia, que por sua vez induz ativação endotelial, contribuindo para o ciclo vicioso de adesão, sequestração e isquémia, responsáveis pelos sinais e sintomas do STA<sup>12</sup>.

#### EMBOLIA GORDA

Em crises vaso-oclusivas severas, pode observar-se edema e enfarte da medula óssea de vários ossos, especialmente da pélvis e o fémur. A necrose medular leva a que sejam libertadas na corrente sanguínea células gordas, células da medula e mesmo espigões ósseos, que são transportados até aos pulmões, aonde causam vaso-oclusão, inflamação, hipoxemia e hipertensão pulmonar aguda<sup>17</sup>.

#### HIPOVENTILAÇÃO

Em muitos casos, a causa primária de STA envolve enfarte ósseo do tórax, com dor acima do diafragma. Consequente, existe limitação voluntária da ventilação, que leva a atelectasia e infiltrados pulmonares<sup>18</sup>.

#### INFEÇÃO

Os doentes com drepanocitose têm uma suscetibilidade aumentada a infeções bacterianas por streptococcus, particularmente pneumococos<sup>8</sup>, que se deve, principalmente à existência de uma asplénia funcional nestes doentes.

O baço tem um papel fundamental na capacidade do organismo em debelar infeções bacterianas, em particular por bactérias encapsuladas. Estes agentes, nomeadamente o *Streptococcus Pneumoniae* e o *Haemophilus Influenzae*, possuem uma cápsula polissacarídea que impede a ligação do complemento ou a interação deste com os receptores dos macrófagos. A remoção destas bactérias, por fagocitose ou por deposição do complemento sobre a cápsula, exige anti-corpos IgM anti-polissacarídeos, existentes na zona marginal do baço, perifericamente aos folículos.

Em doentes com drepanocitose, existe tipicamente um hiposplenismo ou asplénia. A circulação lenta pelos sinusoides, a alta taxa de remoção de O<sub>2</sub> e a acidose que se desenvolve, levam à desoxigenação da Hemoglobina S, com consequente falciformação dos eritrócitos, congestão e ingurgitamento dos sinusoides. Como consequência, formam-se shunts intraesplénicos, com alteração dos normais mecanismos de filtração. Por outro lado, a fagocitose torna-se deficiente, devido ao englobamento de células falciformes por parte dos macrófagos. Estes mecanismos levam assim a um estado de hiposplenismo, que é inicialmente reversível com transfusão de sangue, transplante de medula óssea ou terapêutica com hidroxiureia (HU). No entanto, após episódios repetidos de falciformação e de isquémia, assiste-se a atrofia e substituição do tecido esplénico por tecido cicatricial fibroso, que culmina em asplénia funcional. Em doentes HbSS, este processo desenvolve-se normalmente entre os 6 meses e os 3 anos de idade<sup>19</sup>.

#### IDENTIFICAÇÃO DA CAUSA

Em grande parte dos casos não é possível identificar a etiologia. Num estudo que avaliou 670 episódios de STA, a etiologia foi considerada como desconhecida em aproximadamente 45% dos casos. Em cerca de 30% dos casos, identificou-se uma causa infecciosa, maioritariamente causada por Clamídia e Micoplasma, bem como vírus. Em 16% a causa foi enfarte pulmonar e em 9% embolia gorda<sup>20</sup>.

#### **Apresentação clínica**

Os sintomas de apresentação mais frequentes incluem febre, tosse e dor torácica. Apesar de menos frequentes, muitos doentes apresentam dispneia, sibilos, hemoptise, arrepios e tosse produtiva. Os sintomas relacionam-se com a idade, sendo a tosse e a febre mais frequentes entre os 2 e os 4 anos, enquanto a dor torácica e os restantes sintomas aumentam com a idade<sup>21</sup>. Nos adultos, dor nos membros e dispneia são as queixas mais frequentes<sup>20</sup>.

Os sinais mais frequentes incluem fervores crepitantes à auscultação e macicez à percussão. No entanto em 35% dos casos, o exame físico é normal, pelo que é essencial a realização de radiografia. Os lobos médios e inferiores são os mais frequentemente envolvidos, especialmente nos adultos. O exame poderá no entanto ser normal até ao 3º dia, advogando-se que seja repetido às 24h-48h em doentes internados por crise vaso-oclusiva<sup>21</sup>. De facto, as alterações radiográficas têm um desenvolvimento progressivo, pelo que é importante a sua avaliação através de radiografias seriadas<sup>20</sup>.

Laboratorialmente, observa-se uma diminuição dos valores de hemoglobina e uma elevação da contagem de leucócitos, alterações encontradas frequentemente em doentes com ACF<sup>20</sup>.

### **Curso clínico**

O tempo médio de hospitalização ronda uma semana<sup>20,22</sup>. Preditores de hospitalização prolongada incluem necessidade de ventilação mecânica por mais de 96 horas e necessidade de exangüineotransusão<sup>22</sup>. Todos os pacientes, em especial os que mantêm sintomas torácicos, podem progredir rapidamente para insuficiência respiratória durante um episódio de STA, pelo que se torna essencial a monitorização de SpO<sub>2</sub><sup>22</sup>. Os preditores de progressão para esta complicação incluem envolvimento lobar extenso e antecedentes de patologia cardíaca<sup>20</sup>. O reconhecimento rápido deste síndrome e a rápida instituição das medidas gerais de tratamento são assim essenciais.

### **Mortalidade**

As principais causas de morte associadas ao STA são insuficiência respiratória causada por êmbolos pulmonares e broncopneumonia<sup>20</sup>. Allareddy e colegas sugerem que a gravidade do episódio aliada à necessidade de ventilação mecânica são os principais preditores de mortalidade em doentes com STA<sup>22</sup>. No estudo por eles conduzido entre 2004 e 2010, observaram a presença de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica em 4,6% das hospitalizações, traduzindo-se por uma mortalidade de 1,6%. Face a resultados de 13% e 3%, respetivamente, obtidos em estudos anteriores, os autores especulam que esta diminuição da mortalidade se deve ao avanço nos cuidados médicos e estratégias terapêuticas neste contexto na última década.



## Tratamento

### TRATAMENTO DA DOR

O tratamento da dor permite prevenir episódios de hipoventilação, um dos fatores desencadeantes do STA. A dor torácica decorrente de uma crise vaso-oclusiva afetando as costelas, esterno, ou coluna dorsal pode provocar limitação voluntária da expansão torácica e consequentemente resultar em atelectasia<sup>12</sup>.

A analgesia deve ser feita de acordo com a escada da WHO<sup>23</sup>. Devem ser tomadas especiais precauções com os analgésicos opióides, uma vez que têm como efeito adverso a depressão do centro respiratório e podem agravar a sintomatologia. O uso de morfina, analgésico de primeira linha no tratamento da crise vaso-oclusiva grave pode estar relacionado com o aumento da incidência de STA<sup>24</sup>. A morfina ativa fatores de crescimento endoteliais que estimulam um aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial, bem como tolerância analgésica e lesão renal. O aumento da permeabilidade vascular pode provocar edema do pulmão em doentes sobre-hidratados<sup>25</sup>.

Desta forma, torna-se essencial uma monitorização cuidada com avaliação frequente das escalas de dor e de sedação<sup>23</sup>.

### TRANSFUSÃO

Apesar de existirem poucos estudos incidindo os *outcomes* da transfusão em doentes com STA, parece ser consensual a sua importância no tratamento de doentes que se apresentam com hipoxia e insuficiência respiratória. Emre e colegas demonstraram uma melhoria significativa da oxigenação e da função pulmonar em doentes tratados com transfusão simples<sup>26</sup>. Os mesmos autores especulam que a transfusão tem um efeito de diluição das células falciformes, prevenindo o enfarte pulmonar e melhorando o índice ventilação/perfusão.

A exanguineotransfusão é uma alternativa terapêutica que, no entanto, não parece trazer benefício relativamente à transfusão simples<sup>27</sup>.

Apesar disso, a maioria dos especialistas recomenda que em casos ligeiros não seja usada transfusão, em casos moderados se use transfusão simples e em casos graves seja eleita a exanguineotransfusão<sup>20</sup>.

Numa revisão sistemática da Cochrane realizada em 2010 sobre as transfusões no tratamento do STA, os autores concluem não haver estudos clínicos randomizados

que suportem esta prática, devendo a mesma ser limitada a casos concretos e baseada na experiência do médico que a institui<sup>28</sup>.

#### ANTIBIÓTICOS

Apesar de existirem estudos que demonstram não haver melhoria do curso da doença com o uso de antibióticos<sup>3</sup>, é prática corrente a sua instituição no contexto do STA<sup>12</sup>. Numa revisão sistemática da Cochrane de 2015 sobre o papel dos antibióticos no tratamento do STA, conclui-se que existe falta de evidência que demonstre a sua eficácia e segurança nestes doentes<sup>29</sup>. Para os autores, este é um exemplo notório de desfasamento entre a medicina clínica e a medicina de investigação. Denunciam assim a carência de estudos sobre este tema e encorajam o investimento futuro em investigação na área.

#### ÓXIDO NÍTRICO

Apesar de existirem casos descritos de sucesso no uso terapêutico do óxido nítrico inalado no STA<sup>30</sup>, bem como estudos que comprovam o seu papel no SDRA<sup>31</sup>, falta investigação nesta área. Numa revisão sistemática da Cochrane, realizada em 2013, os autores concluem que existe evidência insuficiente para apoiar o uso de óxido nítrico no tratamento do STA<sup>32</sup>. Recentemente, um estudo aleatorizado e controlado não encontrou benefício na administração de NO inalado durante 3 dias em doentes com STA, comparativamente com placebo<sup>33</sup>.

#### BRONCODILATADORES

Numa revisão sistemática da Cochrane, realizada em 2014, os autores concluem que não existem ensaios clínicos que apoiem o uso de broncodilatadores no tratamento do STA. Baseados nos trabalhos de Vichinsky<sup>20</sup>, concluem também que esta terapêutica poderá ter um papel importante em doentes com STA com história de asma ou em doentes que desenvolvem sibilos ou obstrução reversível das vias aéreas durante um episódio de STA<sup>34</sup>.

## **PARTE II – A HIDROXIUREIA NA PREVENÇÃO DO SÍNDROME TORÁCICO AGUDO: PRESENTE E FUTURO**

A hidroxiureia (HU) é um agente indutor de hemoglobina fetal que mostrou reduzir as complicações da ACF, incluindo episódios de síndrome torácico, crises vaso-oclusivas, necessidade de transfusão, bem como a mortalidade<sup>35</sup>. É atualmente o único fármaco aprovado pela FDA no tratamento da ACF<sup>40</sup>.

### **Hemoglobina fetal**

As hemoglobinas humanas são moléculas tetraméricas codificadas em dois loci distintos –  $\beta$ -like globin gene cluster e  $\alpha$ -like globin gene cluster. Enquanto no adulto a molécula de hemoglobina é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias beta, a hemoglobina fetal caracteriza-se pela presença de duas cadeias alfa e duas cadeias gama. Os eritrócitos do recém-nascido, com elevada concentração de hemoglobina F, têm maior afinidade para o O<sub>2</sub> do que os eritrócitos do adulto, o que permite uma transferência mais eficiente de oxigénio da circulação materna para a circulação fetal através da placenta<sup>36</sup>.

### **Switching das hemoglobinas**

Durante a morfogénese humana, existem dois momentos de substituição da hemoglobina presente nos eritrócitos. Por volta dos 2 meses de gestação, as hemoglobinas embrionárias (Gower1, Gower2 e Portland) são substituídas pelas fetais (HbF -  $\alpha$ 2G $\gamma$ 2, e HbF1 -  $\alpha$ 2A $\gamma$ 2) e, por volta do nascimento, as fetais são substituídas pelas adultas (HbA e HbA2). Neste último processo, dá-se a repressão da gama-globina, etapa com elevada importância clínica. Assim, durante as etapas da diferenciação eritroide, a expressão vai-se restringir gradualmente à beta-globina, de forma que a hemoglobina F representa, a partir dos dois anos de idade, menos de 1% da hemoglobina total circulante<sup>37</sup>. Este processo depende essencialmente de mecanismos de regulação génica. O fator de transcrição BCL11A funciona como silenciador da gama-globina, atuando através da interação à distância com o cluster da  $\beta$ -globina e de interação a nível local com a proteína SOX6, que funciona como co-fator<sup>38</sup>. Por outro lado, o gene regulador KLF1 tem também um papel importante no processo, activando o fator BCL11A e fornecendo vantagem competitiva ao gene da beta-globina<sup>37</sup>.

## Mecanismos de ação na anemia de células falciformes

Desde 1948 que se relacionou a quase inexistência de sintomas durante os primeiros meses de vida dos doentes com ACF com o nível elevado de hemoglobina F presentes nessa fase do desenvolvimento humano. Percebeu-se assim que a hemoglobina F interferia com a polimerização da hemoglobina S e observou-se que um aumento da hemoglobina F para apenas 20% permitia uma melhoria sintomática. Desta forma, surgiram medicamentos que procuravam inibir a síntese das cadeias beta a partir das cadeias gama. Um destes, a HU, mostrou aumentar a hemoglobina F e diminuir os sintomas na ACF<sup>39</sup>.

### EFEITO CITOTÓXICO

A HU é um inibidor da ribonucleótido redutase, enzima que converte os ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, sendo um agente citotóxico da fase S. Enquanto os progenitores eritroides iniciais ainda têm a capacidade para expressar a gama-globina, com a diferenciação celular, os progenitores tardios deixam de ter esta capacidade. Estudos iniciais postularam que o efeito da HU se relaciona com o efeito citotóxico sobre os progenitores tardios, desencadeando rápida regeneração eritroide e induzindo a formação de células F<sup>39</sup>.

### REPRESSÃO DE REGULADORES DA EXPRESSÃO DA GAMA-GLOBINA

Um estudo recente mostrou que a HU provoca um *up-regulation* de 7 vezes da expressão da gama-globina, concomitantemente com um *down-regulation* de BCL11A, KLF-1 e MYB. Mostrou ainda mecanismos de indução da hemoglobina F associados à expressão de miRNAs, demonstrando como estes constituem alvos terapêuticos no contexto da indução de hemoglobina F na ACF<sup>40</sup>.

### EFEITOS PARA ALÉM DA HbF

Tem sido dada crescente atenção aos efeitos da HU para além do aumento da hemoglobina fetal. Um dos principais mecanismos da HU poderá ter como alvo a inflamação. A HU reduz o número de leucócitos e plaquetas, e a concentração de inúmeras citocinas e moléculas de adesão no plasma<sup>41</sup>. A diminuição da contagem de leucócitos está associada a diminuição das crises vaso-oclusivas em doentes com ACF<sup>47</sup>. Por outro lado, a HU parece induzir a IL-10, citocina anti-inflamatória e o seu papel como

doadora de NO pode contribuir para o seu efeito anti-inflamatório associado à inibição da hemólise<sup>41</sup>.

### Ensaio clínicos

Até ao presente, foram publicados quatro ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo relativos ao uso da HU em doentes com ACF<sup>42</sup>. O ensaio mais importante e que culminou na aprovação desta terapêutica pela FDA foi o estudo *Multicenter Study for Hydroxyurea* (MSH)<sup>43</sup>. Este estudo *double-blinded* de fase III comparou a HU contra placebo em 299 doentes. Os doentes do braço que recebeu hidroxiureia mostraram um prolongamento significativo do tempo até à primeira crise, bem como uma redução de 40 a 50% na incidência de crises vaso-oclusivas, STA, transfusões e hospitalizações. O ensaio BABY HUG<sup>44</sup> teve a particularidade de não exigir evidência de gravidade da doença na seleção dos candidatos, permitindo assim a existência de um conjunto de doentes assintomáticos a serem aleatorizados para receberem tratamento ou placebo. Assim, concluiu-se que os doentes assintomáticos tratados com HU tinham menos episódios de dactilite, hospitalizações e necessidade de transfusão, em concordância com os resultados globais do estudo.

Importa notar que estes dados se referem a doentes com os genótipos HbSS e HbS $\beta^0$ -talassémia. No que toca aos genótipos HbSC e HbS $\beta^+$ -talassémia, não existe evidência suficiente que mostre a eficácia e segurança da HU. Um estudo recente mostrou um aumento moderado da HbF em doentes HbSC tratados com HU, no entanto, não conseguiu concluir sobre o impacto desta observação nos *outcomes* clínicos<sup>45</sup>. Os mesmos autores reparam que uma parte significativa destes doentes já estão sob terapêutica com HU e sugerem a necessidade urgente de um estudo multicêntrico de fase 3 em doentes HbSC.

### Recomendações

Em 2008, uma conferência do NIH concluiu que a HU era eficaz em adultos e crianças e que era subutilizada<sup>46</sup>. Os autores defendiam a importância da criação de um sistema de vigilância para estes doentes, bem como o aprofundamento da investigação sobre a eficácia e segurança da HU.

Em 2014, um painel de especialistas da NHLBI publicou guidelines para o tratamento da ACF<sup>47</sup>. Com base em evidência de qualidade moderada a elevada, a HU é fortemente recomendada em adultos com 3 ou mais crises vaso-oclusivas durante um

período de 12 meses, anemia crónica grave, ou história de episódios graves ou recorrentes de STA. Em crianças, é recomendado que a HU seja oferecida independentemente da gravidade da doença, com objetivo de prevenir as complicações da doença. Os mesmos autores recomendam que haja uma discussão aberta com as famílias, de modo a ponderar os riscos e benefícios da sua instituição em crianças assintomáticas.

A Sociedade Americana de Hematologia publicou em 2014 recomendações detalhadas relativamente às indicações da HU (tabela 1). É de notar que são excluídos da terapêutica os doentes HbSC e as crianças HbS $\beta^+$ -talassémia, pelo que se torna essencial tomar em consideração a caracterização genotípica na tomada de decisão terapêutica.

Indicação	Grau
Adultos com SCA com $\geq 3$ crises moderadas a severas num período de 12 meses	1A
Adultos com SCA com história de STA ou anemia sintomática	1B
Crianças com SCA com $\geq 3$ crises moderadas a severas num período de 12 meses	1B
Crianças com SCA com história de STA ou anemia sintomática	1B
Crianças com idade igual ou superior a 9 meses com SCA, assintomáticos ou com crises vaso-oclusivas pouco frequentes	1B
Doentes com SCA com história de AVC e contraindicação para transfusão crónica	2B
Em doentes com HbS $\beta^+$ -talassémia com $\geq 3$ crises moderadas a severas num período de 12 meses ou história de STA	2B
Em doentes HbSC e crianças HbS $\beta^+$ -talassémia, não existe evidência suficiente para produzir recomendações	

**Tabela 1** – Recomendações da Sociedade Americana de Hematologia para o uso de hidroxiureia em doentes com anemia de células falciformes<sup>48</sup>

## Efeitos adversos

Os efeitos adversos da HU são uma das principais preocupações associadas ao seu uso clínico. A curto prazo, os efeitos hematológicos incluem leucopénia, trombocitopenia, anemia e diminuição da contagem de reticulócitos. Assim, a monitorização dos parâmetros laboratoriais é essencial para prevenir infeção e hemorragia<sup>46</sup>. Ghasemi e colegas apontam dois efeitos como os mais frequentemente associados a HU em doentes com talassémia e ACF: queda de cabelo (33.9%) e cefaleia (16%)<sup>49</sup>. Os efeitos dermatológicos (39,28%), incluindo seguidos dos neurológicos (23.2%) e gastrointestinais (17,5%) foram os mais frequentes. Os mesmos autores observaram que esta terapêutica é bem tolerada e que os efeitos adversos são geralmente ligeiros a moderados, benignos e transitórios.

Os efeitos potenciais a longo prazo incluem anomalias congénitas nos descendentes de doentes sob terapêutica com HU e neoplasias em crianças e adultos. Estudos em ratinhos mostraram efeitos teratogénicos relacionados com a administração de doses elevadas de HU, no entanto, estes efeitos não foram ainda observados em humanos. Desta forma, deve ser aconselhado o uso de contraceção em doentes sob terapêutica, devendo esta ser interrompida em caso de gravidez. Apesar de haver relato de casos de leucemia e de outros tipos de neoplasias em doentes que tomaram HU, não parece haver risco aumentado de neoplasias associado a esta terapêutica<sup>46</sup>.

Vários outros estudos, como os desenvolvidos por Hope et al. e Patel et al. mostraram que o tratamento com HU é seguro e eficaz em doentes com ACF<sup>50</sup>.

Apesar destas conclusões e como anteriormente notado, mais estudos sobre segurança e eficácia são necessários de forma a minorar os receios na sua utilização terapêutica.

### **Hidroxiureia na prevenção do síndrome torácico agudo**

Existe evidência de qualidade moderada de que a HU reduz a ocorrência de STA em doentes com ACF. O estudo *Multicenter Study of Hydroxyurea* (MSH) foi desenvolvido durante os anos de 1990 e concluiu que significativamente menos doentes em terapêutica com HU desenvolviam STA quando comparados com doentes tratados com placebo. O estudo *Pediatric Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia* (BABY HUG) mostrou também que a frequência do STA era reduzida em doentes tratados com hidroxiureia. Para além destes estudos controlados e aleatorizados, existem ainda 9 outros estudos de inferior qualidade (longitudinais, séries de casos, e coortes), que concluem, semelhantemente aos supracitados, que a HU reduz a frequência de STA. As atuais recomendações aconselham assim o uso de HU na prevenção do STA. Sendo esta uma complicação relativamente frequente e potencialmente mortal, os benefícios da sua redução superam os riscos advindos dos efeitos adversos geralmente modestos e controláveis da HU<sup>51</sup>.

### **Conclusões**

Devido à sua grande influência na mortalidade dos doentes com ACF, bem como a relação estreita que a frequência dos episódios tem na sua evolução e gravidade, podemos considerar o STA, em grande parte dos casos, como a complicação terminal desta doença. Considerá-lo desta forma implica elevar a importância do seu tratamento e

prevenção. Antes de nós, diversos autores concluíram que existe um desfasamento entre a medicina clínica e a medicina de investigação no que a este síndrome diz respeito, visível nas incertezas relativas à eficácia das terapêuticas mais utilizadas, nomeadamente o uso de antibióticos e de transfusões, que refletem uma insuficiência de estudos clínicos dirigidos aos problemas da prática clínica.

Face a esta indefinição terapêutica, tomámos também consciência da crescente importância da prevenção deste síndrome. Apesar de existir já uma opção eficaz para o conseguir, a sua implementação tem sido insuficiente. Atribuímos como causa da insuficiente utilização da hidroxiureia os receios relativos aos seus efeitos adversos. Mostrámos, no entanto, que esta terapêutica tem um bom perfil de segurança e que não existe evidência que mostre efeitos a longo prazo em humanos. Pensamos que, sem menosprezar os avanços que têm sido feitos nas áreas da terapia génica e na identificação de alvos terapêuticos baseados na fisiopatologia da doença, a investigação clínica deve centrar-se, neste momento, em definir de forma mais clara o perfil de segurança da hidroxiureia, de forma a encorajar o seu uso, caso os resultados se mantenham na linha das observações já feitas.

Por outro lado, a investigação dos mecanismos de ação da hidroxiureia, que já tem vindo a ser feita, poderá permitir aperfeiçoar a terapêutica, com a eventual adição de adjuvantes. A hidroxiureia não é, assim, um fármaco do passado, mas sim uma opção terapêutica com futuro no tratamento de doentes com anemia de células falciformes.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Rees DC, Williams TN, Gladwin MT; Sick cell disease. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31. Epub 2010 Dec 3.
- <sup>2</sup> Fernando Ferreira Costa, Nicola Conran. *Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice*. Springer, 2016.
- <sup>3</sup> Charache, S., Scott, J.C., Charache, P. Acute chest syndrome in adults with sickle cell anemia: microbiology, treatment and prevention. *Arch Intern Med*. 1979;139:67-69.
- <sup>4</sup> Barrett-Connor E. Acute pulmonary disease and sickle cell anemia. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:155-65.
- <sup>5</sup> Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP: Mortality in Sickle Cell Disease; life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 330:1639, 1994
- <sup>6</sup> Gray J, Anionwu EN, Davies SC, Brozovic M: Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 44:459, 1991
- <sup>7</sup> Helvacı, MR, Acipayam C, Aydoğan A, Akkucuk S, Oruc C, Gökçe C. Acute chest syndrome in the severity of sickle cell diseases. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12):5790-5795.
- <sup>8</sup> Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, Vera JC, Levy PS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *Blood* 1994;84:643-9
- <sup>9</sup> Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative study of sickle cell disease. *Blood* 1995;86:776-783.
- <sup>10</sup> Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, et al. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax* 2005;60:206-210.
- <sup>11</sup> DeBaun MR, Rodeghier M, Cohen R, et al. Factors predicting future ACS episodes in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2014;89:E212-E217.
- <sup>12</sup> Paul RN, Castro O, Aggarwal A, Oneal P. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *European Journal of Haematology* 87 (191-207)



- <sup>13</sup> Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* 2004;11:129–51.
- <sup>14</sup> Opene M, Kurantsin-Mills J, Husain S, Ibe, BO. Sickle erythrocytes and platelets augment lung leukotriene synthesis with down-regulation of anti-inflammatory proteins: relevance in the pathology of the acute chest syndrome. *Pulm Circ* 2014;4(3):482–495.
- <sup>15</sup> Aldrich TK, Dhuper SK, Patwa NS, Makolo E, Suzuka SM, Najeebi SA, Santhanakrishnan S, Nagel RL, Fabry ME. Pulmonary entrapment of sickle cells: the role of regional alveolar hypoxia. *J Appl Physiol* 1996;80:531–9.
- <sup>16</sup> Hammerman SI, Kourembanas S, Conca TJ, Tucci M, Brauer M, Farber HW. Endothelin-1 production during the acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:280–5.
- <sup>17</sup> Vichinsky E, Williams R, Das M, et al. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* 1994;83:3107–12.
- <sup>18</sup> Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333:699–703.
- <sup>19</sup> Booth, C., Inusa, B. & Obaro, S.K. (2010) Infection in sickle cell disease: a review. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 14, e2–e12.
- <sup>20</sup> Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al., National Acute Chest Syndrome Study Group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1855–65.
- <sup>21</sup> Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Clinical Presentation and Course. *Blood*, Vol 89, No 5 (March 1), 1997: pp 1787–1792
- <sup>22</sup> Allareddy V, Roy A, Lee MK, Nalliah RP, Rampa S, Allareddy V, Rotta AT Outcomes of Acute Chest Syndrome in Adult Patients with Sickle Cell Disease: Predictors of Mortality. *PLoS One*. 2014 Apr 16;9(4):e94387.
- <sup>23</sup> Howard J, Hart N, et al. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 2015, 169, 492–505
- <sup>24</sup> Buchanan, I.D., Woodward, M. & Reed, G.W. (2005) Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*, 45, 716–724.
- <sup>25</sup> Ballas, S.K., Gupta, K. & Adams-Graves, P. (2012) Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood*, 120, 3647–3656.
- <sup>26</sup> Emre U, Miller ST, Gutierrez M, Steiner P, Rao SP, Rao M. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1995;127:901–4.
- <sup>27</sup> Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 2009;49:863–8.
- <sup>28</sup> Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alhashimi F, Dastgiri S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007843.
- <sup>29</sup> Martí-Carvajal AJ, Conterno LO, Knight-Madden JM. Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD006110.
- <sup>30</sup> Sullivan KJ, Goodwin SR, Evangelist J, Moore RD, Mehta P. Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent. *Crit Care Med* 1999;27:2563–8.
- <sup>31</sup> Gladwin MT, Schechter AN, Shelhamer JH, Ogibene FP. The acute chest syndrome in sickle cell disease possible role of nitric oxide in its pathophysiology and treatment. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 1999; **159**(5):1368–76.
- <sup>32</sup> Al Hajeri A, Serjeant GR, Fedorowicz Z. Inhaled nitric oxide for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006957.
- <sup>33</sup> Maitre B, Djibre M. Inhaled nitric oxide for acute chest syndrome in adult sickle cell patients: a randomized controlled study. *Intensive Care Med* (2015) 41:2121–2129
- <sup>34</sup> Knight-Madden JM, Hambleton IR. Inhaled bronchodilators for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD003733.
- <sup>35</sup> Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A et al (2003) Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 289:1645–1651
- <sup>36</sup> Manca L, Masala B. Disorders of the Synthesis of Human Fetal Hemoglobin *IUBMB Life*, 60(2): 94–111, February 2008
- <sup>37</sup> Daniel E. Bauer1 and Stuart H. Orkin. Update on fetal hemoglobin gene regulation in Hemoglobinopathies *Curr Opin Pediatr*. 2011 February ; 23(1): 1–8.
- <sup>38</sup> Xu J, Sankaran VG, Ni M, Menne TF, Puram RV, Kim W et al Transcriptional silencing of {gamma}-globin by BCL11A involves long-range interactions and cooperation with SOX6. *Genes Dev* (2010) 24:783–798
- <sup>39</sup> Steinberg M. Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease. *TheScientificWorldJOURNAL* (2002) 2, 1706–1728
- <sup>40</sup> Pule GD, Mowla S, Novitzky N, Wonkam A. Hydroxyurea down-regulates *BCL11A*, *KLF-1* and *MYB* through miRNA-mediated actions to induce  $\gamma$ -globin expression: implications for new therapeutic approaches of sickle cell disease. *Pule et al. Clin Trans Med* (2016) 5:15
- <sup>41</sup> Owusu-Ansah A, Ihunnah CA, Walker AL, Ofori-Acquah SF. Inflammatory targets of therapy in sickle cell disease. *Transl Res*. 2016 Jan;167(1):281–97.
- <sup>42</sup> Wang WC. Prognostic factors and the response to hydroxyurea treatment in sickle cell disease *Experimental Biology and Medicine* 2016; 241: 730–736.
- <sup>43</sup> Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317–22
- <sup>44</sup> Kinney TR, Helms RW, O’Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, Vichinsky E, Redding-Lallinger R, Gee B, Platt OS, Ware RE. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood* 1999;94:1550–4
- <sup>45</sup> Luchtman-Jones L., Pressel S, et al. Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. *American Journal of Hematology*, Vol. 91, No. 2, February 2016

- 
- <sup>46</sup> Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, James AH, Laraque D, Mendez M, Montoya CJ, Pollock BH, Robinson L, Scholnik AP, Schori M. National institutes of health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:932–8
- <sup>47</sup> Yawn BP, Buchanan GR, Afeny-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312:1033–48
- <sup>48</sup> Wong TE, Brandow AM, et al. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood*. 2014 Dec 18; 124(26): 3850–3857.
- <sup>49</sup> Ghasemi A, Keikhaei B, Ghodsi R. Side effects of hydroxyurea in patients with Thalassemia major and thalassemia intermedia and sickle cell anemia *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* Vol4.No3.
- <sup>50</sup> Keikhaei B, Yousefi H & Bahadoram M. Hydroxyurea: Clinical and Hematological Effects in Patients With Sickle Cell Anemia. *Global Journal of Health Science*; Vol. 8, No. 3; 2016
- <sup>51</sup> Tyler W, Buckner Kenneth I, Ataga Does hydroxyurea prevent pulmonary complications of sickle cell disease? *Hematology* 2014 2014:432-437